

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1931

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Georges-François DESVAUX

Né le 29 juillet 1904 à Dingé (Ille-et-Vilaine)

Ancien interne de l'Hôpital civil de Brest

LA LEUCOCYTORÉACTION

DANS LA

SYPHILIS HÉRÉDITAIRE

Président : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1931

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1931

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Georges-François DESVAUX

Né le 29 juillet 1904 à Dingé (Ille-et-Vilaine)

Ancien Interne de l'Hôpital civil de Brest

LA LEUCOCYTORÉACTION

DANS LA

SYPHILIS HÉRÉDITAIRE

Président : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAUVIGNE, 2

1931

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie mède-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	M. VILLARET.
Clinique médicale.	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD
Professeur sans chaire.	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN . . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri) . . . Pathologie médicale.
 BINET . . . Physiologie.
 SANNIÉ . . . Chimie biologique.
 BROCC . . . Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ . . . Pathologie médicale.
 CADENAT . . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA . . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 De GAUDART D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 DOGNON . . . Physique.
 DONZELOT. . . Pathologie médicale.
 ECALLE . . . Obstétrique.
 FEY . . . Urologie.
 GARNIER. . . Pathologie expérimentale.
 GASTINEL . . . Bactériologie.
 GATELLIER . Pathologie chirurgicale.
 GIROUD . . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUTINEL. . . Pathologie médicale.
 JOANNON. . . Hygiène.
 LABBÉ (Henri). Chimie biologique.

MM.

LAROCHE(Guy) Pathologie médicale.
 LEMAITRE. . . Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN. . . Anatomie pathologique.
 LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale.
 LEVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN. . . . Pathologie médicale.
 HAZARD . . . Pharmacologie.
 MILLOT. . . . Histologie.
 MONDOR . . . Pathologie chirurgicale
 MOREAU . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. . . Pathologie chirurgicale.
 MOURE . . . Pathologie chirurgicale
 MULON . . . Histologie.
 OBERLING . . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER . . . Anatomie.
 PIEDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES . . . Obstétrique.
 QUENU. . . Pathologie chirurgicale.
 RICHET Fils . . Physiologie.
 SÉZARY. . . Dermatologie et syphiligraphie.
 VALLERY-RA-
 DOT (Pasteur). Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. . . Obstétrique.
 VELTER . . . Ophtalmologie.
 VERNE . . . Histologie.
 VIGNES. . . . Obstétrique.

III. — AGREGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GUÉNIOT Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 REFTERER. . . Histologie.
 ZIMMERN. . . Physique.
 BUSQUET. . . Pharmacologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI . . .	Clinique médicale.	HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.
CHIRAY. . . .	Clinique médicale.	MATHIEU. . . .	Clinique chirurgicale.
DEBRE	Clinique médicale.	MOCQUOT . . .	Clinique chirurgicale.
DUVOIR. . . .	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
FIESSINGER .	Clinique médicale.	SCHWARTZ. . .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE .	Clinique médicale.	LE LORIER . . .	Clinique obstétricale.
BASSET. . . .	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL .	Clinique obstétricale.
CHEVASSU. . .	Clinique chirurgicale.	METZGER. . . .	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire.	)	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du tra- vail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT		Education physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions mises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES PARENTS

*Bien faible témoignage pour toute
une vie de sacrifices et de dévouement.*

A MA FEMME

En témoignage de mon amour]

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur GOUGEROT

Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital St Louis

Avec l'expression de toute ma gratitude pour l'honneur qu'il m'a fait d'avoir bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur GOUIN

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Médecin de l'Hospice civil de Brest
Directeur du Centre antivénérien de Brest

*Qui m'a inspiré le sujet de cette
thèse et à qui j'adresse l'expression
de ma gratitude pour tout ce qu'il
a fait pour moi et pour l'affec-
tueuse sympathie qu'il n'a jamais
cessé de me témoigner.*

A Monsieur le Professeur LE DAMANY
Professeur de Clinique médicale à l'Ecole de Médecine de Rennes

Dont nous avons été l'externe.

A Monsieur le Professeur DAYOT
Ancien Professeur de Clinique chirurgicale
à l'Ecole de médecine de Rennes

Dont nous avons été l'externe.

A Monsieur le Docteur QUELMÉ
Médecin de l'Hospice civil de Brest

Dont nous avons été l'interne.

A MM. les Docteurs BIENVENUE et DAOULAS

Vifs remerciements.

INTRODUCTION

Au cours de notre année d'internat à Brest, nous avons suivi les consultations de Dermatosyphiligraphie : nous avons remarqué, comme tout le monde, que le diagnostic de la syphilis était d'autant plus difficile que celle-ci était plus âgée, plus lointaine. Si dans les syphilis primaires, secondaires, et même tertiaires, la clinique pouvait, la plupart du temps, poser le diagnostic avec ou sans aide du laboratoire, il n'en était plus ainsi dans la syphilis héréditaire.

Lorsque celle-ci présente un ensemble de stigmates, elle force le médecin à poser le diagnostic, ou tout au moins à soupçonner la maladie comme probable. De plus l'enquête peut donner des renseignements complémentaires, utiles et probants.

Dans ces cas, déjà, on ne peut compter sur les séro-réactions qui, on le sait, sont presque toujours négatives, même chez les hérédosyphilitiques avérés.

En effet, on sait que plus la syphilis est âgée, et lointaine, moins sensibles sont les réactions et l'on se contente souvent des renseignements cliniques et des antécédents familiaux quand on peut les avoir.

Il est d'autres cas où les signes cliniques font défaut, et où les antécédents sont incomplets, l'un des conjoints

ignore tout, de même de sa maladie. Comme dans le premier cas, les séroréactions sont souvent muettes et chez la mère, et chez l'enfant.

Enfin il est tout un groupe d'enfants syphilitiques, chez lesquels on ne peut avoir aucun antécédent familial : il s'agit d'un enfant abandonné volontairement, ou d'un enfant assisté, ou d'un enfant orphelin.

Dans ces trois cas, les signes cliniques, quand ils existent, suffisent, souvent ils manquent, et l'on ne peut compter sur les séroréactions qui, la plupart du temps, font défaut.

Ces faits nous ont frappé aux consultations de dermatosyphiligraphie. Ils mettent en évidence la différence de faire un diagnostic certain de la syphilis héréditaire. C'est pourquoi, en face de ces difficultés de porter un diagnostic de syphilis héréditaire, dans certains cas, nous avons essayé, sur les Conseils du Dr Gouin de Brest, la réaction qu'il a décrite avec ses collaborateurs (Bienvenue et Doualas) sous le nom de « leucocyto-réaction » basée sur l'hyperleucocytose que déclanchent, à la deuxième heure, les différents médicaments antisypilitiques. Ils admettent en outre que l'hyperleucocytose chez un syphilitique, indique l'emploi du remède réactif qui l'avait produite et que la leucopénie doit le faire rejeter.

Cette double valeur de la leucocytoréaction, dans le diagnostic et dans le choix du remède à employer, nous a conduit à poursuivre les vérifications de cette nouvelle méthode dans le diagnostic de la syphilis héréditaire, et c'est l'objet de notre thèse.

DIVISION DU TRAVAIL

Dans notre travail, bien entendu, nous n'envisageons que l'application de cette nouvelle réaction au dépistage des hérédosyphilitiques (enfants ou adultes) de première et deuxième génération).

Nous la comparerons, chemin faisant, aux autres séro-réactions.

Dans le premier chapitre nous rappelons la suite des faits qui a conduit les auteurs à la leucocytoréaction, et nous mentionnerons la thèse de Thoison qui avait pour but de contrôler les premiers travaux.

Dans le deuxième chapitre, nous apprécierons la valeur de la méthode, comme diagnostic de la syphilis héréditaire et nous verrons que l'hyperleucocytose est intimement liée à la valeur thérapeutique du remède antisypilitique employé comme réactif.

Nous indiquerons la technique de la méthode.

Le troisième chapitre sera consacré à la discussion d'un travail italien (Luigi d'Amato) sur la leucopénie considérée par cet auteur comme signe de syphilis et à une étude des auteurs espagnols Eduardo de Grégorio et José Sierra sur la leucocytoréaction de Gouin, Bienvenue et Daoulas.

Dans le quatrième chapitre, nous donnerons des observations divisées en quatre groupes :

1° Enfants issus de mère indiscutablement syphilitique ;

2° Sujets issus de mère cliniquement et sérologiquement non syphilitique, mais dont le père était indiscutablement syphilitique avant la conception de l'enfant ;

3° Sujets issus de parents dont nous n'avons pu vérifier la syphilis ;

4° Sujets hérédosyphilitiques adultes avec ou sans signes cliniques et sérologiques.

Enfin dans un cinquième chapitre, nous formulerons nos conclusions.

*
* *

Nous nous faisons ici un devoir de remercier M. le Dr Gouin qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous aida de ses conseils.

Pendant un an nous avons pu suivre ses consultations et il a su nous faire profiter de son enseignement et de son expérience.

Aussi, au début de cette thèse, nous sommes heureux de pouvoir lui adresser nos remerciements et lui exprimer toute notre reconnaissance pour les conseils qu'il ne cessa de nous prodiguer et pour les nombreuses marques de sympathie qu'il nous a toujours témoignés. Qu'il trouve ici l'expression de notre entier dévouement et de notre sincère attachement,

Nous n'aurons garde aussi d'oublier MM. Bienvenue et Daoulas qui nous aidèrent de leurs conseils pour la préparation de ce travail, et nous leur exprimons ici nos remerciements.

HISTORIQUE

C'est en recherchant des tests qui prouveraient l'action sur le sympathique de leur méthode de radiothérapie fonctionnelle que Gouin et ses collaborateurs furent conduits à la leucocytoréaction. Voici la genèse :

Gouin, Bienvenue et Daoulas pensèrent trouver dans les variations hématologiques, à la suite d'irradiations, un argument, ajouté à d'autres, en faveur du mécanisme sympathique de ces irradiations. Ils entreprirent dans ce but plusieurs séries d'expériences que nous allons rapporter dans l'ordre (en donnant un seul exemple pour chaque série de faits) et qui les ont conduits à la théorie de la leucocytoréaction de la syphilis.

Première série d'expériences

Les applications de Rayons X ont été faites avec un tube à gaz (type Chabaud) crédence Gaiffe 11 EE, 0 mA 0,6.

1° IRRADIATION AXIALE, *sans filtration* : Les Rayons X ont porté sur la zone axiale. Radiothérapie non filtrée.

Obs. 16. — Jean LE M..., 37 ans.

16 mai 1928 : R. X. = 5 H. sans filtre.

Numération avant R. X. Leucocytes : 10.705

Nouvelle numération deux heures après id. 39.525

Ils obtiennent une « *hyperleucocytose* » précoce et durable.

2° IRRADIATIONS RÉGIONALES *avec très légère infiltration*
20/10 à 30/10 (carrefour vasculo-nerveux).

Obs. 10. — Louise Po..., 20 ans.

11 avril 1928 : R. X. = 3 heures 30/10 A. L. Poplitée gauche.

Numération avant R. X. Leucocytes : 6.200

Nouvelle numération deux heures après id. 3.598

A l'inverse de la précédente, ils obtiennent une « leucopénie » très précoce qui dure peu.

3° IRRADIATION AXIALE TRÈS LÉGÈREMENT FILTRÉE 38/10
A. L.

Obs. 6. — Rachel Le M..., 29 ans.

29 février 1928 : R. X. : 3 heures 30/10 A. L.

Numération avant R. X. Leucocytes : 7.750

Nouvelle numération deux heures après id. 6.975

L'examen continué par la suite se traduit par « *une course ondulante* » présentant tantôt de la leucopénie, tantôt de l'hyperleucocytose.

4° IRRADIATION NON FILTRÉE D'UNE ZONE CUTANÉE QUELCONQUE.

Obs. 15. — François P..., 35 ans:

28 avril 1928: R. X. = 5 heures:

Numération de départ avant R. X.	Leucocytes :	3.875
Nouvelle numération deux heures après	id.	5.425

Ici encore on voit que les Rayons X ont déterminé des réactions leucocytaires précoces et variables suivant la localisation et la qualité des Rayons. Les auteurs brestois les ont rapprochées des réactions leucocytaires notées par Leriche et Fontaine après leurs opérations sur le sympathique (hyperleucocytose après irradiations non filtrées (axiale ou non) comme après opérations sympathiques caténaïres et au contraire leucopénie après irradiations légèrement filtrées des carrefours vasculo-nerveux comme après opérations sympathiques périartérielles).

Deuxième série d'expériences

Sujets exempts de syphilis.

Ces modifications leucocytaires, en sens variable, sont les témoins de chocs en sens variables.

Les auteurs ont voulu voir ce que deviendraient ces chocs par transmission sanguine, et ils ont eu l'idée d'injecter le sang d'un sujet irradié à un sujet non irradié, d'où nouvelle série d'expériences.

A. — TRANSMISSION A UN SUJET NON IRRADIÉ
DU SANG D'UN SUJET IRRADIÉ ;

Sujets exempts de syphilis :

1° IRRADIATION AXIALE *sans filtration :*

Obs. 1. — Donneur : Fl..., 32 ans, ulcère de la jambe droite :

13 juin 1929 : radiothérapie en axiale non filtrée D₄ 5 H.
Numération de départ avant R. X. Leucocytes : 9.252
Nouvelle numération deux heures après id. 11.308

Récepteur : P..., 57 ans. Petit épithélioma de la jambe droite non ulcéré :

12 juin 1929 :
Numération de départ avant R. X. Leucocytes : 8.738
Reçoit le sang de Fl..., sujet irradié :
Nouvelle numération deux heures après id. 9.766

2° IRRADIATION RÉGIONALE *avec très légère filtration*
(carrefour vasculo-nerveux).

Obs. 4. — Donneur : Tr..., 35 ans. Ulcère de la jambe.
15 février 1929 : irradiation du scarpin gauche 3 H. 30/10 A. L.

Numération avant R. X. Leucocytes : 17.050
Nouvelle numération deux heures après id. 7.750

Récepteur : Ne..., 27 ans : ulcère de la jambe.

15 février 1929
Numération de départ Leucocytes : 5.425
Reçoit le sang de Fre... irradié.
Nouvelle numération deux heures après id. 4.650

Dans le premier cas (axiale sans filtration les Rayons X ont déterminé, deux heures après, une hyper-

leucocytose. L'injection du sang du donneur a déterminé deux heures après, une hyperleucocytose dans le sang du récepteur non irradié.

Dans le deuxième cas (régionale légèrement filtrée) les Rayons X ont déterminé, deux heures après, une *leucopenie*. L'injection du sang du donneur a déterminé deux heures après une *leucopenie* dans le sang du récepteur.

De ces faits les auteurs concluent que le sang du sujet irradié transmet (au bout de deux heures) à un sujet exempt de syphilis et non irradié, les caractères sanguin acquis par la radiothérapie.

B. — TRANSMISSION A UN SUJET NON IRRADIÉ (SYPHILITIQUE) DU SANG D'UN SUJET IRRADIÉ SYPHILITIQUE OU NON).

Sujets syphilitiques.

1° IRRADIATION AXIALE *sans filtration* :

Obs. 6. — Donneur : Mo .., Julienne : 29 ans.

3 mai 1929 : Dysménorrhée. 4 2 H, 30/10. Non syphilitique.

Numération de départ : avant R. Leucocytes : 9.252

Nouvelle numération deux heures après id. 14.906

Récepteur : Hi .. Yves, 26 ans, syphilis ancienne traitée :

3 mai 1929 :

Numération de départ Leucocytes : 9.252

Reçoit le sang de Mo... irradié depuis deux heures.

Nouvelle numération deux heures après id. 12.336

Obs. 5. — Donneur: Ber..., 26 ans. Chancre B. W. et Meinicke positifs (+ + + +).

18 février 1929: radiothérapie axiale sans filtration C₇ 3 H.
Numération avant R. X. Leucocytes : 9.800
Nouvelle numération deux heures après id. 14.100

Récepteur: Pe... 24 ans, chancre à tréponèmes B. W.
(— — — —) Meinicke (+ + + +).

Numération avant injection Leucocytes : 6.900

Reçoit le sang de Ber. . irradié depuis 2 heures.
Nouvelle numération deux heures après id. 11.200

2° IRRADIATION RÉGIONALE *très légère filtration* (carrefour vasculo-nerveux).

Obs. 8. — Donneur: Jacques Sol..., 42 ans, érythème polymorphe.

22 février 1929: radiothérapie creux poplité droit R. X., 3 H. 30/10 A. L.

Numération de départ: avant R. X. . . Leucocytes : 11.625

Irradiation :

Nouvelle numération deux heures après id. 6.965

Récepteur: Lou..., 24 ans, syphilis secondaire B. W.
(+ + + +).

Numération avant injection Leucocytes : 6.600

Reçoit le sang de Sol..., irradié depuis 2 heures.
Nouvelle numération deux heures après id. 11.700

Obs. 9. — Donneur: Ev.... Jean, 19 ans, chancre cicatrisé datant de six semaines. Roséole B. W. (+ + + +).

7 février 1929. Radiothérapie axillaire 3 H. 30/10 A. L.

Numération avant R. X. Leucocytes : 6.260

Irradiation :

Nouvelle numération deux heures après id. 5.300

Récepteur: Le H..., Raymond, 21 ans. Chancre cicatrisé. Roséole B. W. (+ + + +).

7 février 1929.

Numération de départ Leucocytes : 7.750

Reçoit le sang de Ev.

Nouvelle numération deux heures après id. 13 176

Dans le premier cas (axiale sans filtration) :

1° Les Rayons X ont déterminé une *hyperleucocytose*, 2 heures après dans le sang du donneur (syphilitique ou non ;

2° L'injection du sang du malade irradié a déterminé deux heures après une *hyperleucocytose*, 2 heures après une *hyperleucocytose* dans le sang du récepteur syphilitique non irradié.

Dans le second cas (irradiation axiale très légère filtration :

1° Les Rayons X ont déterminé deux heures après, dans le sang du donneur (syphilitique ou non) une *leucopénie* ;

2° L'injection du sang des donneurs ne transmet plus la leucopénie, le récepteur réagit par hyperleucocytose.

Les expérimentateurs concluent que :

1° Les Rayons X chez le syphilitique donnent un choc analogue à celui qui se produit chez le non syphilitique ;

2° Les caractères acquis par la radiothérapie ne sont pas transmis tels quels aux syphilitiques, l'hyperleucocytose est toujours transmise, mais le syphilitique transforme la *leucopénie* en *hyperleucocytose*.

Devant ces faits, les médecins brestois se sont demandés ce que donneraient l'autohémothérapie et l'hétérothérapie, c'est-à-dire les transmissions de sang sans préparation radiologique des sujets. Ne se produirait-il

pas dans ces expériences des phénomènes analogues à ceux que leur avaient montré les rayons X, réactions différentes des sujets syphilitiques ou non syphilitiques ? En un mot, la propriété de réagir en hyperleucocytose se retrouverait-elle uniquement chez le syphilitique ? D'où nouvelle série d'expériences.

Troisième série d'expériences

SUJETS EXEMPTS DE SYPHILIS

a) Autohémothérapie :

Obs. 9. — Mor..., 16 ans. Eczéma.:

28 janvier 1929 :

Numération de départ Leucocytes : 27.900

Reçoit son propre sang.

Nouvelle numération deux heures après id. 17.050

Chez l'homme exempt de syphilis, l'injection de sang donne une leucopénie à la deuxième heure.

b) Hétérothérapie :

Obs. 16. — Donneur : Fl... Ulcère de la jambe droite.

Récepteur : Pe...

Numération de départ Leucocytes : 7.710

Reçoit le sang de Fl... id. 4.626

En résumé chez les sujets exempts de syphilis, soit en autohémothérapie, soit en hétérothérapie, l'injection de sang a déterminé deux heures après une leucopénie précise et constante.

B. — SUJETS ATTEINTS DE SYPHILIS

a) Autohémothérapie :

Obs 18. — Ur..., 33 ans, syphilis ancienne (chancre en 1913) non soignée. Troubles intellectuels. B. W. (+ + + +)
3 juillet 1929.

Numération de départ Leucocytes : 9.252

Reçoit son propre sang.

Nouvelle numération deux heures après id. 11 822

b) Hétérothérapie :

Donneur : P..., non syphilitique.

Récepteur : Gon... Syphilis primaire, chancre datant de
3 semaines, non traité B. W. (+ + + +) Meinicke
(+ + + +).

25 octobre 1929 :

Numération de départ Leucocytes : 6.800

Reçoit le sang de P..., non syphilitique.

Nouvelle numération deux heures après id. 8.750

« Des faits qui précèdent, on peut conclure que : le syphilitique réagit de façon spéciale (inverse du sujet non syphilitique) en hyperleucocytose, à l'injection, soit de son propre sang, soit d'un autre sang syphilitique, soit d'un autre sang non syphilitique. Il nous a semblé que l'autothérapie a donné des chiffres réactionnels plus élevés que l'hétérothérapie.

Le sang, quelqu'il soit, est donc un agent de réaction leucocytogène chez le syphilitique, et pourrait, de ce fait, constituer une *leucocytoréaction de la syphilis*.

Quatrième série d'expériences

Donc, à l'injection d'un sang quelconque provenant d'un sujet irradié ou non irradié, d'un sujet sain ou syphilitique, le syphilitique réagit toujours par une hyperleucocytose. La réaction en hyperleucocytose est donc bien une réaction particulière à la syphilis. Gouin et ses collaborateurs se demandèrent si l'on n'obtiendrait pas cette réaction avec les médicaments antisypilitiques qui seraient peut-être plus *leucocytoènes*. D'où une nouvelle série d'expériences avec les différents sels, portant comme dans les précédentes, chez les sujets non syphilitiques et chez les sujets syphilitiques.

Sujets exempts de syphilis.

Nous donnons ici quelques expériences faites avec différents médicaments antisypilitiques chez des sujets non syphilitiques, une avec du novarsénobenzol, l'autre avec du Quinby, la troisième avec du cyanure de mercure.

914.

Fl .., 23 ans Stomatite ulcéreuse de Vincent.

3 juillet 1929 :

Numération de départ Leucocytes : 14.250

Reçoit 914 : 0,15.

Nouvelle numération deux heures après . . . id. . . . 8.330

B. I.

Obs. 35. — Tre., 32 ans, non syphilitique : lupus érythémateux B. W. (— — — —) Meinicke (— — — —).

13 juin 1929 :

Numération de départ Leucocytes : 10.100

Reçoit Quinby.

Nouvelle numération deux heures après id. 9.200

H. G.

Obs. 39. — Ri..., 42 ans. Psoriasis B. W. (— — — —).

20 juillet 1929 :

Numération de départ Leucocytes : 11 900

Reçoit Cy Hg : 0,01.

Nouvelle numération deux heures après id. 9.600

Conclusions. — A la suite de leurs expériences, les auteurs ont conclu que l'injection de 914 Bi ou Hg a provoqué, deux heures après, chez le sujet non syphilitique une leucopénie.

Sujets syphilitiques.

Nous donnons ici simplement à titre d'exemple, quelques-unes des expériences faites avec les trois mêmes sels que précédemment, mais cette fois chez des syphilitiques.

914.

Obs. 38. — Le Tro..., 31 ans, syphilis primaire, chancre (tréponèmes constatés B. W. (— — — —) Meinicke (— — — —) non traité,

25 mai 1929.

Numération de départ. Leucocytes : 7.900

Reçoit 914 : 0,15.

Nouvelle numération deux heures après id. 12.2 0

B I.

Obs. 47. — Ple. ., marié, 23 ans, syphilis maligne tertiaire précoce (B. W. + + + +) index 2.

31 mai 1929 :

Numération de départ. Leucocytes : 7.196

Reçoit Quinby : 0,08.

Nouvelle numération deux heures après id. 6.738

II G.

Obs. 49. — Du. ., 22 ans, syphilis primaire, chancre tréponèmes constatés (B. W. — — — —) Meinicke (— — — —)

12 août 1929 :

Numération de départ. Leucocytes : 11.460

Reçoit Cy Hg : 0,01.

Nouvelle numération deux heures après id. 16.500

Conclusions de la quatrième série

1° L'injection de 914, de bismuth ou de cyanure a provoqué chez le syphilitique, une *hyperleucocytose très précoce et constante*. Elle semble plus intense qu'avec l'injection de sang ;

2° La réaction doit être recherchée sur le malade vierge de tout traitement ou non traité depuis un certain temps :

En effet des numérations faites après chaque injection d'une série de 914 nous ont montré que les phénomènes réactionnels deviennent irréguliers et parfois

paradoxaux. Seule, a donc une valeur, la réaction après la première injection ;

3° Un syphilitique considéré comme guéri sérologiquement et cliniquement, a présenté, non pas l'hyperleucocytose, mais une leucopénie comme les sujets sains. Ce fait indique-t-il la guérison ou l'anallergie de la syphilis ?

A la suite de ces séries d'expériences, MM. Gouin, Bienvenue et Daoulas conclurent que le syphilitique avéré ou méconnu, présentait une réaction constante en *hyperleucocytose* précoce à l'injection du sang d'un sujet irradié, d'un sang quelconque, de son propre sang, enfin de médicaments antisypilitiques, alors que dans les mêmes conditions, le sujet exempt de syphilis présentait une *leucopénie*.

Nous n'avons rapporté, dans notre thèse, que quelques expériences, des nombreux cas étudiés par Gouin et ses collaborateurs. Elles suffisent cependant à montrer combien est différente la leucocytoréaction au point de vue biologique des autres réactions connues jusqu'ici.

Ce ne sont plus des phénomènes physiques, cliniques ou des précipitations qui interviennent comme le disent les médecins de Brest « c'est une réaction basée sur les variations des éléments figurés du sang et non plus sur les variations de certaines propriétés sérologiques. Elle est constatée par numération. Nous l'appelons *leucocytoréaction*. Nous ne savons si le choc sanguin qu'elle manifeste marque une réaction de défense ou de réaction ».

Les expériences et les conclusions que nous venons de donner sont tirées du premier travail que les auteurs ont donné dans les *Annales de Dermatologie* sous le titre « Une nouvelle réaction de la syphilis : de la radiothérapie sympathique à la leucocytoréaction ». Depuis les auteurs ont précisé leurs conclusions, au point de vue de la signification biologique de la leucocytoréaction « réaction de défense », ou de « réactivation ».

Dans leurs autres publications, ils concluent qu'une leucopénie chez un syphilitique déclanchée par un médicament est un signe de résistance ou d'indifférence de cette syphilis au médicament employé. La leucocytoréaction est en effet fonction de l'activité spécifique du médicament employé dans le cas donné, et cela nous amène à la critique de la valeur spécifique de la réaction et à la possibilité qu'elle donne de choisir le remède.

Spécificité

Ici encore nous donnons les conclusions des auteurs brestois :

« Dans nos expériences, les syphilitiques se sont séparés de tous les autres sujets par une réaction en hyperleucocytose précoce, que ce soit dans les transmissions du sang, après radiothérapie, dans l'auto ou l'hétérohémothérapie simples ou dans les injections de médicaments antispécifiques.

Cette réaction nous ne l'avons pas retrouvée chez les sujets exempts de syphilis. Nous l'avons recherchée chez des sujets sains, chez des sujets atteints de derma-

ïoses diverses, même de tuberculides généralisées ou d'adénite bacillaire, trois fois chez des sujets à infection tuberculeuse généralisée avec bacilles. Nous n'avons pu l'expérimenter chez les cancéreux, lépreux, etc...

Sous cette réserve, et jusqu'à vérification, en ne tenant compte que de nos expériences, qui ne peuvent prétendre à constituer une statistique, nous admettons que cette réaction est spéciale aux syphilitiques et constitue la *leucocytoréaction de la syphilis* !! »

A la suite des articles de Gouin, Bienvenue et Daoulas et Pères, le Dr Clément Simon a inspiré à son élève Thoison, une thèse qui avait pour but de vérifier les faits avancés par les médecins brestois.

Dans sa thèse, M. Marcel Thoison, rappelant les travaux de Gouin, vérifie la valeur de la méthode chez des sujets sains ou syphilitiques avec certains médicaments antisypilitiques.

Il est donc intéressant de voir un autre laboratoire appliquer la nouvelle méthode de diagnostic de la syphilis. C'est pourquoi nous résumons les statistiques faites dans le service de Clément Simon par son élève.

Dans un premier groupe, il expérimente sur des sujets non syphilitiques.

Sur 17 observations, il y a dans quinze cas concordance entre la leucocytoréaction et les séroréactions. Dans deux cas cependant, la leucocytoréaction est positive et les séroréactions négatives. En la circonstance il s'agissait de deux anciennes prostituées chez lesquelles la négativité des séroréactions laisse assez sceptique l'auteur de la thèse.

« On sait, dit-il, la quasi impossibilité d'affirmer qu'un malade n'est pas syphilitique, à plus forte raison s'il s'agit d'une femme, et qui mieux est, d'une prostituée ».

La leucocytoréaction est ici d'accord avec les probabilités d'ordre moral.

Dans un second groupé, ses expériences portent sur 32 cas de syphilis :

1° La leucocytoréaction et les séroréactions ont concordé dans 18 cas en positivité ;

2° La leucocytoréaction et les séroréactions ont été en discordance dans 11 cas : leucocytoréaction positive, séroréactions négatives il s'agissait, nous le rappelons de malades syphilitiques ;

3° La leucocytoréaction a été négative dans 3 cas avec des séroréactions positives. Gouin a lui-même constaté ce fait : leucocytoréaction négative en syphilis avérée. Il en a donné lui-même l'interprétation. « Elle est simplement un signe de l'allergie de cette syphilis ou mieux de résistance de cette syphilis au médicament employé comme réactif ».

Si la négativité d'une seule leucocytoréaction n'est pas décisive, l'hyperleucocytose est caractéristique de la syphilis.

Thoison dit plus loin qu'il n'a pas répété la réaction avec d'autres sels. Même en comptant ces trois cas, comme une déficience de leucocytoréaction nous voyons que sur 30 cas de syphilis, la leucocytoréaction l'emporte encore de 8 cas sur le Wassermann ; Marcel Thoison conclut que dans les autres cas il y a toujours eu con-

cordance avec les autres séroréactions, et que là où les séroréactions étaient négatives, la leucocytoréaction est déjà positive, venant donc devancer les résultats qu'allaient, par la suite, confirmer les signes cliniques.

Le travail des médecins Brestois a suscité de la part de Blasio un article paru dans les *Annales de Dermatologie*. Chronologiquement nous devrions le résumer, le discuter ici même, mais il nous a semblé plus logique de le placer après avoir décrit la spécificité, la nature et la technique de la leucocytoréaction, ce qui nous permettra plus facilement les considérations et les critiques que nous a suggéré la lecture du travail italien.

Nous faisons la même remarque sur l'étude espagnole parue dans les *Archivos de Medicina Chirurgical y Especialidès* et nous la discuterons à la suite du travail italien.

VALEUR DE LA LEUCOCYTORÉACTION

Il s'agit ici de faire la critique de cette nouvelle méthode et de savoir jusqu'à quel point on peut compter sur elle pour porter le diagnostic et choisir les médicaments appropriés.

I. — Spécificité diagnostique

Vérification clinique.

La leucocytoréaction a été vérifiée d'une part chez des sujets cliniquement exempts de syphilis, d'autre part chez des sujets cliniquement syphilitiques. Sauf dans les cas d'ictère où elle s'est montrée irrégulière, elle a toujours été négative chez les sujets sains, et toujours positive chez les syphilitiques (70 cas chez Gouin, 49 cas chez Thoison).

Si maintenant, en tenant compte de la clinique, on la compare aux séroréactions, on constate les faits suivants :

1° Chez des sujets exempts de syphilis, n'ayant aucun signe clinique de la syphilis, la leucocytoréaction a toujours été en accord avec les séroréactions (30 cas

chez Gouin, 15 sur 17 chez Thoison). Dans ces deux derniers, Thoison conclut que la leucocytoréaction n'est pas en défaut et qu'il serait juste de soupçonner la syphilis ;

2° Chez des sujets syphilitiques à la période présérologique, la leucocytoréaction a été positive (5 cas chez Gouin) alors que, la séroaction était négative, et que pourtant il y avait chancre avec tréponèmes constatés ;

3° Chez des sujets porteurs de syphilis secondaire, en activité, la leucocytoréaction et les séroréactions ont été en concordance (8 cas chez Gouin, 18 chez Thoison) ;

4° Dans les syphilis bien traitées, ou latentes, la leucocytoréaction a été positive, alors que les séroréactions étaient négatives (17 cas chez Gouin, 11 cas chez Thoison) ;

5° Cependant dans des syphilis en activité, avec signes cliniques, la leucocytoréaction a semblé en défaut alors que les séroréactions étaient positives (six cas chez Gouin, 3 cas chez Thoison).

Nous reviendrons sur ce sujet en temps et lieu.

Disons cependant que cette inexactitude apparente de la leucocytoréaction tient à un phénomène biologique qui, nous le verrons, loin de constituer un échec de la réaction, en étend au contraire les applications.

De l'ensemble, on peut donc conclure que la leucocytoréaction est spécifique, c'est-à-dire que sa positivité emporte le diagnostic de syphilis.

1° *En positivité* : En effet ; elle est positive avec mêmes temps que les différentes séroréactions, mais elle semble

plus sensible que ces dernières. Elle apparaît bien avant elle dans la syphilis au début et est très tardive quant à sa disparition. Donc une leucocytoréaction en hyperleucocytose entraîne pour nous le diagnostic de syphilis, même si les autres sont silencieux, et nécessite l'institution d'un traitement. La persistance au cours d'un traitement d'une leucocytoréaction en hyperleucocytose est assimilable à un Wassermann irréductible et indique la continuation ou la modification du traitement en cours.

2° *En négativité* : Elle n'indique pas l'absence de syphilis chez un sujet simplement suspect ; une leucocytoréaction négative ou douteuse n'a pas de valeur absolue « ou bien il n'y a pas de syphilis, ou bien c'est une syphilis résistant au médicament employé ».

Ceci nous conduit obligatoirement à envisager ce que signifie une leucocytoréaction qui a été négative chez un syphilitique.

II. — Etalonnage du médicament

Au cours du relevé de nos observations, nous avons fait remarquer que Gouin avait trouvé six cas et Thoisson trois où la leucocytoréaction était négative chez des syphilitiques avérés. Ce phénomène demandait une explication. Pour Gouin et ses collaborateurs, l'hyperleucocytose témoigne la réaction de défense de l'individu contre sa syphilis.

Une leucocytoréaction négative avec un médicament peut devenir (ils l'ont constaté) positive avec un autre.

Aussi des malades syphilitiques avérés, ayant donné une leucocytoréaction négative avec certains médicaments, ont été traités avec ces médicaments. La syphilis s'est montrée chez eux résistante au traitement : les lésions, ou bien se sont à peine atténuées, ou bien ont continué leur évolution, ou bien d'autres lésions sont apparues. A ce moment une deuxième leucocytoréaction est faite, mais avec un autre médicament. Elle a donné une hyperleucocytose et l'application du nouveau médicament a réduit les résistances de cette syphilis. Gouin et ses collaborateurs ont vérifié ces faits à plusieurs reprises. Nous-même nous venons de suivre, dans le service, une malade qui présentait une syphilis secondaire psoriasiforme et papuleuse. La leucocytoréaction avait été négative au novar (LR : Leucopénie de 514 — Séroréactions ++++ et Vernes 96). Après plusieurs injections de ce médicament, les lésions, non seulement n'ont pas été atténuées, mais des plaques érosives sont survenues aux grandes lèvres après une cinquième injection de 914. Le traitement au novar a été abandonné ; une leucocytoréaction au Quinby est faite ; la montée leucocytaire est de 500.

Le Dr Gouin estimant l'action du bismuth insuffisante, fait faire une nouvelle leucocytoréaction au cyanure de mercure ; la montée leucocytaire est de 6782. Le traitement au cyanure de mercure est continué ; les lésions cutanées disparaissent, et une névrite optique déclanchée en fin du premier traitement est réduite, et la malade est en voie de guérison. Nous avons pu suivre cette malade au cours de la prépara-

tion de notre travail, les auteurs se réservant de publier ce cas de polyrésistance (au bismuth et à l'arsenic) prévue par la leucocytoréaction. Ils ont traité cette question à Strasbourg à la journée du bismuth, dans la publication « Peut-on déterminer la valeur d'un médicament ? (bismuth) ?

L'observation de faits semblables a conduit les auteurs à considérer une leucopénie chez un syphilitique, comme un signe de résistance de cette syphilis aux médicaments employés comme réactifs et à rechercher le médicament anti-syphilitique qui donne l'hyperleucocytose chez ce syphilitique. En effet la réaction leucocytaire et la valeur thérapeutique du remède réactif sont toutes deux liées.

Cette théorie explique pourquoi, dans la thèse de Thoison, cet auteur a eu trois cas où il considère la leucocytoréaction comme négative, alors qu'il s'agissait simplement de syphilis résistante au médicament.

En résumé, donc un remède qui entraîne une hyperleucocytose positive de 1.000 ou plus, a une valeur diagnostique, et le médicament qui a suscité cette réaction peut être employé avantageusement.

Un remède antisypilitique qui, dans une syphilis avérée, donne une leucopénie franche ou même une hyperleucocytose faible, ne doit pas être employé dans le traitement de la syphilis.

Une leucocytoréaction négative avec un médicament antisypilitique n'exclut donc pas la syphilis, il faut éprouver l'organisme avec les différents anti-sypilitiques (As, Bi, Hg) et donner la préférence à celui qui

détermine la plus grande hyperleucocytose puisque ce phénomène biologique indique, d'une part syphilis, et d'autre part, défense de l'organisme.

Difficultés de la méthode

Malgré ses avantages, la leucocytoréaction n'est pas une réaction qui puisse être pratiquée en série chez de nombreux malades, c'est une réaction individuelle. Pour le malade, elle nécessite une distraction de son temps, de deux heures au minimum, et pour le syphili-graphe ou préparateur, elle constitue un travail de microscope pénible comme toute numération globulaire. (On sait le temps et la minutie que demande une numération). Il faut compter une demi-heure pour la première, et une demi-heure pour la seconde. Au début, les promoteurs de cette réaction ne se contentaient pas d'une seule numération dans leurs premiers travaux, ils exigeaient la formule leucocytaire complète. La variation de la formule est certainement intéressante, mais ne semble pas nécessaire, c'est pourquoi ils se sont limités à la simple numération des globules blancs. La numération des globules rouges pourrait être supprimée les variations numériques de ceux-ci étant presque nulles.

Avantages

Les difficultés de technique que comporte cette méthode sont largement compensées par ses avantages.

Nous avons montré sa sensibilité, sa précocité qui la rendent supérieure aux séroréactions à floculation directe ou indirecte connues. Elle est souvent positive dans des cas où les séroréactions sont muettes, et où la clinique permettait seule le diagnostic ; elle est positive dans d'autres cas où la clinique et les séroréactions sont simultanément en défaut. Outre sa supériorité en matière de diagnostic, la méthode de la leucocytoréaction en possède une autre : elle permet le choix du médicament. Nous voyons, en effet, cette réaction capable de prévoir quel est le remède qu'il faut employer. Elle évite une perte de temps dans une maladie, où il importe de frapper rapidement ; elle évite aussi à l'organisme une thérapeutique inutile et souvent nuisible.

Tous les syphiligraphes sont d'accord pour déplorer l'insuffisance des *séroréactions* dans la syphilis héréditaire. Il semble bien en effet que les séroréactions sont de moins en moins positives, au fur et à mesure que la syphilis vieillit, et ce qui est vrai dans la syphilis acquise, l'est encore plus dans la syphilis héréditaire.

D'autre part, la clinique ne peut, elle aussi, toujours trancher un diagnostic de syphilis héréditaire et nous nous souvenons de la phrase du P^r Gougerot dans « la syphilis en clientèle » : « Il faut se rappeler que l'hé-
« rédo-syphilis peut exister sans stigmates, l'absence
« de signes dystrophiques ne doit pas faire rejeter le
« diagnostic d'héredo-syphilis ».

De même qu'il y a des syphilis acquises sans accidents, chez lesquels clinique et sérologie sont muettes (syphilis latente), de même, et beaucoup plus souvent

encore, il existe des *hérédosyphilis latentes* dans lesquelles clinique et sérologie ne permettent aucun diagnostic.

Pendant notre année d'internat à Brest, nous avons pu suivre aux consultations de dermatosyphiligraphie, les résultats de la leucocytoréaction. Son application à la syphilis héréditaire est particulièrement intéressante puisqu'elle peut servir à dépister la maladie que, ni la clinique, ni les séroréactions ne diagnostiquaient.

Technique

Nous exposons ici brièvement la technique de la leucocytoréaction. Nous remercions ici M. I. Cann, préparateur du laboratoire, qui s'est mis si complaisamment à notre service.

Le malade se présente le matin vers neuf heures. Il doit être à jeun. On fait une prise de sang au doigt pour la première numération et un prélèvement de sang pour les séroréactions de contrôle. Aussitôt après, on fait l'injection d'un médicament antisypilitique. On compte les globules blancs (hématimètre de Hayem ou de Mallassez). Il n'est pas nécessaire de faire la formule leucocytaire. Deux heures après, intervalle convenable, d'après les expérimentateurs, et que nous avons vérifié nous même, on fait une seconde numération identique à la première. L'écart de ces deux numérations globulaires mesure le sens et l'amplitude de la leucocytoréaction. Le médicament réactif est un antispécifique quelconque, mais dans l'hérédé et chez les enfants en particulier, le réactif médicament employé a été l'acé-

tylarsan et le sulfarsénol. Nous n'avons pas utilisé d'autres remèdes.

On pourrait se servir d'un bismuth ou d'un mercure à dose convenable, mais nous n'avons pas eu à le faire puisque les premiers nous ont donné la leucocytoréaction cherchée. Cependant le sulfarsénol a provoqué quelquefois une hyperleucocytose là où l'acétylarsan avait été défaillant. Ceci nous montre qu'une leucopénie obtenue avec un médicament antisyphilitique ne doit pas être interprétée d'emblée comme indiquant absence de syphilis.

La leucocytoréaction doit être commencée avec un autre sel, soit du même groupe, soit d'un autre groupe (Bi, HG, As). Un intervalle d'une semaine doit séparer deux leucocytoréactions successives.

TRAVAUX ITALIENS

Nous résumons ici un article ayant pour titre : « La réaction hémoclasique de d'Amato et la leucocytoréaction de Gouin dans la syphilis » paru dans les *Annales de dermatologie* en octobre 1930, en réponse à l'étude qu'avaient faite les médecins brestois dans le même journal.

De Blasio y expose comment d'Amato, considérant le choc hémoclasique produit par la tuberculine chez les tuberculeux, en fait une réaction spécifique chez les tuberculeux. La leucopénie produite par la tuberculine était « critère de diagnostic de tuberculose ». Les vaccins antityphique et melitensis déterminent le même phénomène choc en leucopénie, chez des malades atteints de ces maladies infectieuses.

Dans les actes du Trentième Congrès italien de médecine tenu à Milan en 1924, d'Amato a montré que la leucopénie pouvait être produite chez les syphilitiques, par des préparations arsénobenzoiques, bismuthiques, mercurielles. Il en concluait que la leucopénie qui suit ces injections était critère de diagnostic de syphilis.

Il avait cru devoir, d'abord, essayer la luétine pour produire le phénomène leucopénique. La difficulté de

s'en procurer a conduit, dit de Blasio, à « l'injection de deux centigrammes de biiodure de mercure », il employa même le néosalvarsan par voie intra-veineuse à plus petite dose, et quelques préparations de bismuth ».

Pour des raisons faciles à comprendre, ajoute de Blasio, l'auteur conseille de préférence le bi-iodure de mercure. Pour notre part, nous avouons ne pas comprendre ces raisons.

Les travaux de d'Amato furent vérifiés par de nombreux auteurs italiens, dont de Basio cite les noms, puis l'analyste italien donne intégralement les conclusions de d'Amato que nous résumons :

1° Il s'agit d'un choc hémoclasique caractérisé par la leucopénie;

2° Chez les syphilitiques, cette réaction est positive dans un grand nombre de cas, négative dans un petit nombre. Au contraire, chez les sujets non atteints de syphilis, les mêmes préparations ne donnent pas la réaction hémoclasique, mais une leucocytose ;

3° La répétition, chez les sujets syphilitiques des mêmes préparations plusieurs jours consécutifs provoque la même réaction hémoclasique ;

4° Les traitements antisypilitiques bien conduits, négativent la réaction hémoclasique moins facilement que le Wassermann ;

5° L'injection de protéine (sérum de sang) chez le syphilitique, ne provoque pas la réaction hémoclasique ;

6° La réaction obtenue avec des médicaments antisyp-

philitiques est un moyen de diagnostic de la syphilis ;

7° Cette réaction a une valeur biologique puisqu'elle se produit « chez des sujets non artificiellement sensibilisés, et se produit par une action de substance cristalloïde particulière qui explique son action thérapeutique ».

Telles sont les conclusions de d'Amato rapportées par de Blasio qui compare la réaction hémoclasique (la R. H.) et la leucocytoréaction (la L. R.). Il a fait, pour cette vérification, trois séries d'expériences que nous allons résumer succinctement. Nous discuterons, en même temps, les conclusions de d'Amato et du rapporteur.

Dans ces expériences, *« le médicament employé dit de Blasio, a été le biiodure de mercure à la dose de deux centigrammes par injection intramusculaire. »*

Première série d'expériences

Cent sujets syphilitiques ou réputés tels ont été étudiés.

Résultats : « la réaction de d'Amato présente une spécificité évidente de 62 0/0, douteuse dans 6 0/0, négative dans 52 0/0 ; la réaction de Gouin a présenté une positivité de 48 0/0, douteuse dans 10 0/0, négative dans 42 0/0.

Laissant de côté la comparaison que fait l'auteur entre les deux réactions, celle du médecin de Naples, et celle du médecin de Brest, nous ne retenons ici que les pour-

centages qu'il a obtenus avec la leucocytoréaction de Gouin.

1° A la simple lecture des chiffres, on est frappé de leur faiblesse, en contradiction frappante avec les résultats notés dans les 70 observations de Gouin, les 49 observations de Thoison, et les 16 nôtres, chez les syphilitiques. Sur le total de ces observations, la L. R. a été en défaut par sa négativité seulement deux fois (deux observations de Thoison où elle n'a pas été essayée avec un autre médicament réactif);

2° Cette divergence des résultats ne nous surprend pas. En effet de Blasio recherche la R. H. et la L. R. uniquement au biiodure de mercure. Or, nous avons insisté au cours de notre travail, sur ce fait que l'hyperleucocytose survenant deux heures après l'injection d'un remède antisyphilitique — hyperleucocytose pour nous caractéristique de syphilis, — ne se produit pas chez n'importe quel malade avec n'importe quel médicament antisyphilitique.

Bien au contraire, cette réaction a une double signification : elle indique l'existence de la syphilis mais seulement en fonction de l'activité thérapeutique spécifique du médicament qui l'a suscitée.

Deuxième série d'expériences

De Blasio choisit cinquante sujets présumés exempts de syphilis, dont vingt ne présentant pas de maladies et trente présentant : goutte, eczéma chronique, tuberculides, etc... Le Wassermann et le Verne étaient faits

en parallèle. Sa réaction était faite au biiodure de mercure. Voici les conclusions de l'auteur.

« La réaction de d'Amado a présenté 100/0 d'erreurs, c'est-à-dire dans deux cas de tuberculose avérée, dans un cas de fibrosarcome, dans un cas d'anémie simple, et chez un sujet tout à fait sain.

La leucocytoréaction s'est montrée positive dans les cas où la réaction hémoclasique a été positive (exception faite pour le cas d'anémie dans lequel on a eu une très petite leucocytose). Elle s'est montrée également positive dans deux autres cas de tuberculose pulmonaire, dans un cas d'ictère catharral et chez un sujet tout à fait sain; — chez tous ces sujets, on a refait la réaction de Wassermann et la réaction de Sachs Georgi, après réactivation et ces réactions sont restées parfaitement négatives.

Comme on le voit, des cas d'aspécificité sont présentés par les deux réactions, mais la L. R. en présente plus que la R. H. »

Dans cette deuxième série d'expériences l'auteur conclut à 10 0/0 d'erreurs dans la réaction hémoclasique et à une plus grande quantité dans la leucocytoréaction.

Rappelons que chez les sujets exempts de syphilis, sur trente cas, les médecins brestois ont constaté toujours une leucopénie à la deuxième heure, de même que Thoison a noté dix-sept fois sur dix-sept la même leucopénie à la deuxième heure.

Troisième série d'expériences

L'auteur a pris vingt cas chez les syphilitiques à réaction de d'Amato et de Gouin positives, et a répété les numérations après quinze minutes, toutes les cinq minutes, puis toutes les dix minutes. Dans ces courbes, dit l'auteur « la leucopénie s'est manifestée après vingt minutes ».

Il donne un exemple d'une courbe où l'on voit entre trente et cinquante minutes, la chute complète et la montée se faire aussitôt. Il considère la courbe leucopénique comme régulière.

Dans une deuxième courbe, nous voyons une courbe ondulante différente de la première, alors qu'il s'agit de sujets syphilitiques. Dans les observations des auteurs brestois, on voit qu'après la première, heures la leucocytose existe déjà chez le syphilitique, tandis que chez le non syphilitique, la leucopénie se dessine dès la première heure. Thoison, dans sa thèse, donne deux courbes caractéristiques : l'une concerne un malade exempt de syphilis où la leucopénie est manifeste dès la première heure, l'autre au contraire, chez un syphilitique où l'on voit une ascension en clocher marquant l'hyperleucocytose à la deuxième heure, avec un crochet leucopénique à la première demi-heure.

Quatrième série d'expériences

Enfin dans une quatrième série d'expériences, comme d'Amato, de Blasio considère sa réaction « comme un

phénomène de choc hémoclasique et en étudie les autres facteurs ». Il ressort, dit-il, de nos expériences, que la R. H. et la L. R. sont seulement deux temps différents du même phénomène « le choc hémoclasique ».

Nous connaissons tous l'allure ondulatoire des réactions de l'organisme. Les auteurs brestoïses l'ont bien notée dans leur étude sur « l'influence des radiothérapies sympathiques sur la leucocytose » (*Bulletin Médical*, n° 49, novembre 1928 et décembre 1928) où (p. 1255) ils regrettaient de n'avoir pu « établir des courbes continues et suffisamment prolongées ». Si, comme ils l'ont pensé dès qu'ils ont eu connaissance de la réaction de d'Amato, L. R. et R. H. ne sont que deux temps du même phénomène, il reste à savoir lequel choisir comme test des deux accidents de la courbe : ascension précoce (à la deuxième heure) ou descente plus précoce encore (après une demi-heure).

1° Ce choix entre la R. H. et la L. R. doit être guidé d'abord par des raisons *d'ordre pratique* : De la R. H. ou de la L. R., laquelle donne les résultats pratiques les meilleurs ? A cela, les statistiques répondront. Disons simplement que la L. R. a donné, dans le service du Dr Gouin, des pourcentages très supérieurs à ceux qu'en a obtenus de Blasio, et que cette différence s'explique bien pour nous par le fait qu'il s'est systématiquement limité à l'emploi du biiodure de mercure.

Jusqu'à plus amples travaux de comparaison, où la L. R. serait faite suivant les principes exposés par ses auteurs, on peut admettre provisoirement que les deux réactions ont une valeur diagnostique pratiquement

comparable : R. A. après une demi-heure donnant des indications analogues à celles de L. R. à la deuxième heure ;

2° Dans ce cas, pourquoi choisir l'une plutôt que l'autre ? Le choix de la L. R. nous paraît s'imposer pour des raisons *d'ordre théorique*. L'hyperleucocytose réactionnelle a une signification biologique mise en évidence par les expériences radiothérapiques antérieures des auteurs brestois et cette notion a l'avantage de guider le traitement spécifique d'une syphilis par l'éta-lonnage et le choix raisonné des médicaments.

Gouin et ses collaborateurs ont constaté l'hyperleucocytose à la deuxième heure, après des irradiations sympathiques qui amenaient en même temps l'occultation de la roséole. Ils ont constaté également une leucopénie à la deuxième heure, après d'autres irradiations sympathiques qui amenaient en même temps l'exacerbation des lésions cutanées syphilitiques. La coexistence de ces réactions leucocytaires et thérapeutiques leur a paru frappante. Il semble impossible de ne pas voir un rapport entre ces deux faits simultanés : hyperleucocytose et processus de défense contre la syphilis.

D'autre part ils ont remarqué depuis longtemps que les médicaments antisyphilitiques (914 par exemple) avaient un effet curateur maximum quand ils déterminaient une hyperleucocytose forte à la deuxième heure. La leucopénie se produit dans le même délai (deux heures) avec le même remède et s'est montrée témoin de l'échec de ce médicament employé ultérieurement chez le malade.

Nous ne comprendrions pas comment la protéinothérapie et les pyrétothérapies peuvent avoir un effet anti-syphilitique, si l'on n'invoquait pas le mécanisme hyperleucocytaire.

C'est donc les faits d'ordre clinique et thérapeutique très longuement étudiés qui ont conduit les auteurs brestois à la conception de leur leucocytoréaction.

Pour terminer avec la discussion du travail, nous en donnerons ici les conclusions résumées :

1° L'auteur ne considère pas la R. H. et la L. R. comme diamétralement opposées. Il les regarde comme étant deux temps du même phénomène : « le choc hémoclasique ». Dès qu'ils ont eu connaissance du travail de de Blasio, les auteurs brestois ont eux aussi pensé qu'il s'agissait de l'enregistrement de deux accidents différents de la même courbe. Ils considèrent simplement l'hyperleucocytose comme l'expression capitale au point de vue pathogénique, diagnostique et thérapeutique ;

2° L'auteur considère la leucopénie ou réaction de d'Amato comme plus spécifique que la leucocytoréaction de Gouin. Les observations des médecins brestois celles de Thoison, ne concordent pas avec celles de de Blasio. La cause en est peut-être au choix du remède : En la circonstance, le biiodure de mercure n'est peut-être pas toujours le réactif approprié ;

3° Comme lui, nous pensons, et c'est aussi l'avis des médecins brestois, que la clinique « doit toujours rester le principal dans le diagnostic de la syphilis » ;

4° Contrairement à ce que pense de Blasío, nous croyons avoir démontré que la genèse et l'idée directrice de la L. R. sont entièrement indépendantes de la R. H. Les auteurs brestois sont arrivés à leur réaction en partant de la production par les Rayons X, puis par transmission sanguine, puis par injection de médicaments anti-syphilitiques d'un choc hyperleucocytosant favorable à la guérison d'une syphilis.

Nous croyons avoir démontré aussi que le mécanisme biologique invoqué est entièrement différent de celui de la R. H. et entièrement indépendantes les preuves d'ordre radiothérapique sur lesquelles l'ont basé les auteurs brestois.

TRAVAUX ESPAGNOLS

Au moment où nous terminons notre thèse, nous avons connaissance d'un travail espagnol sur la leucocytoréaction. Nous avons fait venir cette étude dont un résumé incomplet nous avait révélé l'existence.

Eduardo de Gregorio et son collaborateur traitent dans cet article du mécanisme de la réaction de d'Amato et de la réaction de Gouin et ses collaborateurs.

Ils ont contrôlé la réaction des médecins brestois, une série d'expériences a été faite.

Ils ont utilisé comme médicaments réactifs le novarsénobenzol et les sels de bismuth (un hydroxyde et un iodo-bismuth).

Première expérience : avec le néosalvarsan 0,15 centigrammes :

Chez huit malades syphilitiques, la leucocytoréaction a été six fois positives (hyperleucocytose) et deux fois négatives (leucopénie). Dans ces deux derniers cas, les séroréactions étaient négatives.

Deuxième expérience : avec hydroxyde de bismuth.

Chez dix-sept malades, la leucocytoréaction a été positive, dix fois, et sept fois la leucocytoréaction était négative. Dans les sept négativités, les autres séroréactions étaient négatives cinq fois et positives deux fois.

Troisième expérience : avec iodo-bismuth de quinine :

Douze malades ont été pris. Huit fois la leucocytoréaction a été positive, quatre fois négative.

Les auteurs ont procédé ensuite à des numérations leucocytaires après injections de lacto-protéine.

Ils constatent après dix-huit expériences, tantôt des leucopénies, tantôt des hyperleucocytoses.

Après avoir montré que les réactions leucocytaires peuvent varier sous l'influence de différents facteurs, les auteurs espagnols concluent ainsi sur le mécanisme de la méthode de d'Amato et celle de Gouin. « Le mécanisme de ces réactions est, semble-t-il, semblable (chocs sanguins) et comme dans tous ceux-ci toutes les variations obéissent probablement à des troubles vaso moteurs et à des déséquilibres sympathiques ».

« Les réactions sont sûrement, comme nous le disions

précédemment, un même phénomène qui, observé à des moments différents, fait considérer comme totalement opposées, les deux réactions. En définitive le déséquilibre humoral produit par l'injection se manifeste d'abord par une leucopénie et ensuite par une leucocytose ».

Les médecins espagnols formulent leur opinion sur la valeur de la méthode elle-même.

« La leucocytoréaction, disent-ils, aurait, selon les auteurs français, des résultats positifs en cas de sérologie négative et absence de symptômes cliniques, c'est pourquoi ils la considèrent comme supérieure à l'examen sérologique dans la syphilis héréditaire... »

« Mais en considérant ces résultats négatifs chez des malades nettement syphilitiques, ses multiples causes d'erreur, les difficultés de fixer le moment opportun pour mettre en évidence le choc hémoclasique, nous ne sommes pas partisans décidés, ni de la réaction de d'Amato, ni de la leucocytoréaction des auteurs français ».

Traduit de l'article du 4 octobre 1930, *Archivos de Medicina Cirurgia y Especialidades*. La leucocytoréaction de Gouin, Bienvenue et Daoulas dans le diagnostic de la syphilis par Eduardo de Gregorio, y José Sierra.

Les observations que nous avons apportées au sujet de l'article de de Blasio sont valables ici ; nous n'y reviendrons pas.

Les médecins espagnols, dans leur excellente étude sur la leucocytoréaction, ont bien posé le problème. La leucocytoréaction de Gouin et ses collaborateurs, la

réaction de d'Amato, sont bien des temps différents d'une même réaction biologique ? Mais en la circonstance quelle est la période qui doit compter ? Est-ce celle qui marque la leucopénie ? Est-ce au contraire celle qui marque la leucocytose ?

Pour les médecins espagnols, ni l'une, ni l'autre, n'est probante.

Pour nous, nous disons période de l'hyperleucocytose et nous regrettons que les auteurs espagnols n'aient pas eu connaissance de la suite des travaux des médecins brestois. Ils auraient, pensons-nous, obtenu une hyperleucocytose dans les cas considérés par eux comme négatifs, s'ils avaient changé de remèdes. Il suffit de répéter les expériences déjà faites par Gouin, trouver une syphilis secondaire, cutanée, typique, et qui donne une leucocytoréaction négative avec un anti-syphilitique quelconque, pour suivre le traitement avec le même remède, on peut voir que cette syphilis est résistante ou indifférente à ce sel employé, et on peut même constater l'aggravation de cette syphilis. Que l'on vienne à rechercher la leucocytoréaction avec un autre antisyphilitique, que ce dernier donne une hyperleucocytose, on voit de suite la syphilis s'améliorer à la suite de l'emploi de ce nouveau sel.

Cette expérimentation à laquelle nous avons assisté dans le service, met en évidence toute la valeur de la leucocytoréaction : Valeur diagnostique et choix du remède ».

Enfin nous ne pouvons pas ne pas tenir compte des expériences faites par les médecins brestois, expériences

auxquelles nous avons assisté, nous les rappelons :

1° Une irradiation portée sur l'axe (par exemple au niveau de la quatrième dorsale, irradiation non filtrée) détermine une hyperleucocytose deux heures après.

Prenons une roséole syphilitique et faisons chez ce malade une telle irradiation.

Les Rayons X auront ici deux effets :

1° Ils déterminent deux heures après une hyperleucocytose ;

2° A partir de ce moment (hyperleucocytose apparue) la roséole diminue et l'occultation dure plusieurs jours. Donc, hyperleucocytose et occultation de la roséole sont deux phénomènes contemporains ;

2° Au contraire, si une irradiation légèrement filtrée est faite sur un carrefour, on détermine une leucopénie.

Prenons un syphilitique porteur d'une roséole et faisons une telle irradiation (axillaire par exemple) les Rayons X auront ici encore deux effets :

1° Ils déterminent encore une leucopénie deux heures après ;

A partir de ce moment, la roséole est exaspérée (augmentation d'intensité, macules tendant à devenir papuleuses et en plus grand nombre).

Donc leucopénie, augmentation de l'éruption, sont deux phénomènes contemporains.

Ce sont ces expériences qui ont conduit Gouin et ses collaborateurs à la conception de la valeur de l'hyperleucocytose dans le traitement de la syphilis et nous avons vu qu'ils ont vérifié, au cours de leurs recherches

sur la leucocytoréaction, le bien fondé de cette théorie « qu'un remède antisypilitique pour être actif doit produire une hyperleucocytose, et cette hyperleucocytose peut être interprétée comme signe de la syphilis ».

On comprend dès lors pourquoi les médecins bres-tois ont choisi l'hyperleucocytose comme critérium et non la leucopénie.

Le travail des auteurs espagnols nous a permis, une fois de plus, de montrer que chez un sypilitique nous interprétons l'hyperleucocytose comme réaction de défense de l'organisme, en même temps que signe de syphilis.

Même en acceptant la théorie du choc hémoclasique, nous considérerions la période d'hyperleucocytose comme la plus importante et la plus significative.

OBSERVATIONS

Syphilis héréditaire

Si nous examinons ce que donnent les séroréactions de la syphilis héréditaire, les statistiques prises au hasard dans les différentes revues, nous donnent une proportion de 10 à 20 %. Nous-même avons fait systématiquement des séroréactions à des enfants présentant divers stigmates, à des enfants issus de père et mère nettement syphilitiques, à des enfants issus de mères qui ont été traitées pendant leur grossesse, et des adultes issus de parents syphilitiques.

Nos observations concordent avec les statistiques précédentes ; la séroréaction n'a donc qu'une valeur relative. Il était donc intéressant d'éprouver, chez de tels malades, la leucocytoréaction puisque, d'une part, la clinique ne permet pas toujours de poser un diagnostic et que la séroréaction est ici très différente.

Nous avons divisé nos observations de la façon suivante :

1° Enfants issus de mère indiscutablement syphilitique ;

2° Enfants issus de mère cliniquement et sérologique-

ment non syphilitique, mais dont le père était indiscutablement syphilitique avant la conception de l'enfant ;

3° Enfants issus de parents dont nous n'avons pu vérifier la syphilis ;

4° Sujets hérédo-syphilitiques adultes, avec ou sans signes cliniques et sérologiques.

Premier groupe

Enfants issus de mère indiscutablement syphilitique

Obs. 1 (Dr Gouin). — Raqu... Elie, 2 ans : Père inconnu, la mère a présenté en février 1926 des syphilides papulo-hypertrophiques de la vulve et de l'anus avec tréponèmes à l'ultra et séroréaction (+ + + +), index 3, a reçu 3 séries de 914 (14 gr. 85) en un an.

11 avril 1927 : Naissance à terme de l'enfant, objet de la présente observation : accouchement pénible (travail 3 jours, hydramnios, forceps). L'enfant pèse 6 livres. Observé mensuellement, ne présente aucun stigmate. Non soigné.

22 novembre 1929 : séroréaction (— — — —) index 2, leucocytoréaction : 3 décembre 1929.

Numération de départ : 9 heures . . . Leucocytes : 13.878

Reçoit acétylarsan infantile.

Deux heures après id. . . . 15.420

Montée leucocytoréaction : 1.542, positive. Mise au traitement.

Obs. 2 (Dr Gouin). — Ma... Eugène, 2 mois. Père syphilitique, ne veut pas se soigner. Mère sans accidents connus. 3 grossesses : 1° un enfant né à terme, mort après 48 heures ; 2° une fausse couche de deux à trois mois ; 3° enceinte de six mois ; sur séroréaction (+ + + +) 3, le 21 mai 1929, reçoit en mai-juin 1929 12 acétylarsan.

23 août 1929, naissance à terme du sujet de la présente observation, pesant 10 livres, sans stigmates : 25 novembre 1929 séroréaction (— — — —) 1. Leucocytoréaction le même jour.

Numération de départ : 9 heures. Leucocytes : 9.768

Reçoit acétylarsan infantile.

Deux heures après id. 13.364

Montée leucocytoréaction : 3.596 positive. Mis au traitement.

Obs. 3 Dr Gouin). — Hel... Denise, 17 mois : père chancre syphilitique en 1926 au Tonkin ; y a reçu deux séries de néo. Rentré en France en janvier 1927, vient à la consultation le 11 mars 1927, porteur de syphilis scrotales ; ce jour, séroréaction (+++++) index 1. Le 9 août 1927, séroréaction (+++++) 1. Hospitalisé à la salle Brocq. Traitement interrompu à plusieurs reprises. Reçoit en tout (914 : 3 gr. 45) jusqu'au 31 janvier 1930 où séroréaction (+++++) 3. Mère consulte mars 1927, présente outre un lupus tuberculeux de la face, des syphilides papulo-hypertrophiques, et papulo-érosives vulvo-périnéales. Séroréaction (+++++) 2. mise au traitement, ne supporte pas 914. Reçoit d'avril à juin 1927 15 Bi : 10 août 1927 : séroréaction (— — — —) index 2. Enceinte de l'enfant sujet de la présente observation, reçoit 12 Bi + 12 acétylarsan.

Née en juin 1928, bien portante, présente une syndactylie des premier et deuxième orteils gauche, opérée. L'enfant survit depuis, ne présente aucun autre stigmate. Non soignée.

29 novembre 1929 : séroréaction (— — — —) index 3. Leucocytoréaction le même jour.

Numération de départ : 9 heures Leucocytes : 12.850

Reçoit acétylarsan infantile.

Deux heures après id. 13.364

Montée leucocytoréaction : 514 peu intense,

Devant cette montée minime, nous avons, six semaines après, essayé la leucocytoréaction avec un autre médicament :

2^o Leucocytoréaction : 17 janvier 1930.

Numération de départ : 9 heures . . . Leucocytes : 8.738

Reçoit sulfarsénol, 0.03.

Deux heures après id. 12.336

Montée leucocytoréaction : 3.498 positive Mise au traitement.

Notons dans cette troisième observation, la faible montée leucocytaire, et qu'un sel d'un autre groupe arsénical a porté la leucocytose à un chiffre beaucoup plus élevé.

Obs. 4. — (Dr Gouin). — Gilberte, 1 mois 1/2, sœur de la malade de l'observation précédente. Mère traitée dans l'intervalle (depuis juin 1928) par 12 acétyl, 10 Bi, 12 acétyl.

Née le 16 octobre 1929, à terme, pesant 10 livres, sans stigmates.

29 novembre 1929, séroréaction (— — — —) index 3.

Leucocytoréaction le même jour :

Numération de départ : 9 heures . . . Leucocytes : 8 224

Reçoit acétylarsan infantile.

Deux heures après id. 8.224

Montée leucocytoréaction : 0. Indifférente.

L'absence de réaction de la petite malade, qu'elle fut due à l'âge ou au médicament, nous a conduit, comme pour sa sœur, à pratiquer une seconde leucocytoréaction avec un autre médicament.

2^o Leucocytoréaction : 18 janvier 1930.

Numération de départ : 9 heures . . . Leucocytes : 10.280

Reçoit sulfarsénol 0.03.

Deux heures après id. 16 062

Montée leucocytoréaction : 6.682, positive. Mise au traitement.

Ici encore la première réaction à l'acétylarsan a été négative. l'essai d'un autre sel a donné une montée leucocytaire.

Obs. 5 (Dr Gouin). — Flo... René, 4 ans Père inconnu, mère étant enceinte de 4 mois de l'enfant, objet de cette observation, présentait des syphilides secondaires confluentes généralisées avec séroréaction (+++++) 2, le 19 décembre 1924 Soignée depuis. Le 10 janvier 1930, séroréaction (----) 3.

Née le 28 janvier 1926, à terme, bien portante sans stigmates : mise au traitement (liqueur de Van Svieten) à la naissance. A deux mois coryza syphilitique. N'a pas été suivie depuis jusqu'en 1929. Reçoit alors 1 gramme de sulfarsénol, réparti en plusieurs séries. 11 janvier 1930 séroréaction (----) 3.

Leucocytoréaction le même jour :

Numération de départ : 9 heures . . . Leucocytes : 8.224

Reçoit acétylarsan infantile.

Deux heures après id. 6.168

Chute leucocytoréaction : 2.036, négative.

2^e Leucocytoréaction : 27 janvier 1930, 3 semaines après :

Numération de départ : 9 heures . . . Leucocytes : 4.626

Reçoit sulfarsénol à 0 06.

Deux heures après id. 5.654

Montée leucocytoréaction : 1 028, positive. Mise au traitement.

Ici encore il a fallu recourir à un sel plus actif pour susciter la leucocytose.

Obs. 6 (Dr Gouin). — Flo... Edmonde, 19 mois, sœur de la malade de l'observation précédente. Mère non soignée de 1921 à 1924. Présente à ce moment disséminés sur tout le corps des syphilides papuleuses (récidives) avec séroréaction (+++++) index 3. Reçoit de janvier 1924 à janvier 1926. 15 gr. de 914, et 24 Bi. Quitte Brest à nouveau. Non soignée pendant sa grossesse.

Née le 14 avril 1928 à terme, bien portante, sans stigmates. Non soignée.

10 janvier 1930, séro-réaction (— — — —) index 3.

Leucocytoréaction le même jour :

Numération de départ : 9 heures . . . Leucocytes : 10.280

Reçoit acétylarsan infantile.

Deux heures après id. . . . 14.342

Montée leucocytoréaction : 4.112, positive. Mise au traitement.

Obs. 7 (Personnelle) — Liq... Louis, 2 ans. Père inconnu. Mère 31 ans. A 18 ans, effondrement du nez, gommès syphilitiques aux jambes et aux bras. Entré dans le service le 31 décembre 1923 Wassermann + + + +. Gommé de la jambe gauche au 1/3 moyen, ulcération spécifique du coude. Dents irrégulières, palais ogival, perforation de la voûte. Reçoit de 1923 à 1924, 19,75 de néo, 6 muthanol. En 1923 B. W. + + + +. Elément du maxillaire par nécrose. En juin 1928, enceinte de 6 mois, reçoit 4,95 de Néo W. + + + +.

Traitement mal suivi par la malade.

En septembre 1928, naissance à terme du sujet, de la présente observation, pesant 8 livres sans stigmates

23 février 1931 — Wasser. — — — —).

Leucocytoréaction le même jour :

Numération de départ : 9 heures . . . Leucocytes : 11.882

Reçoit sulfarsénol, 0,03.

Deux heures après id. . . . 16.051

Montée leucocytoréaction : 4 169, positive. Mise au traitement.

Voilà donc sept observations d'enfants issus de parents dont nous avons soigné la mère, chez lesquels la syphilis a été constatée et dont le diagnostic a été fait par la clinique et le laboratoire. Plusieurs d'entre elles étaient enceintes de l'enfant qui font les sujets de ces cas. Chez tous ces enfants, on ne pouvait songer à por-

ter un diagnostic de syphilis héréditaire, ni à l'aide de la clinique, ni à l'aide du laboratoire. Seuls les anamnétiques pouvaient obliger le syphiligraphe à faire le traitement antisypilitique. La leucocytoréaction a été positive dans tous les cas. Nous disons dans tous les cas. Dans trois cas, cependant, comme nous l'avons vu, il s'est produit une leucopénie à la suite du médicament pour rechercher la réaction. Comme la leucocytose est pour nous signe d'une syphilis, et qu'en outre, une leucopénie obtenue par un médicament est considérée chez un sypilitique comme un signe d'une syphilis résistante à ce médicament, nous avons donc fait apparaître la leucocytose en changeant de sel, et ce dernier est devenu, du fait même, le médicament que l'on devait employer obligatoirement.

Deuxième groupe

Enfants issus de mère cliniquement et sérologiquement non sypilitique, mais dont le père était indiscutablement sypilitique.

Ces cas d'héredosypilitiques sont certainement les plus nombreux, mais ce sont ceux aussi qu'on voit le moins aux consultations d'hôpital. Il résulte que les syphilis conjugales et héréditaires ne sont pas reconnues dans ces cas chez la mère comme chez l'enfant, car la clinique et les séroréactions sont muettes. La plupart du temps, c'est à l'occasion d'une dermatose qu'en général on voit aux consultations extérieures, ces enfants.

Nous avons pu observer deux cas qui rentrent dans ce groupe, c'est-à-dire vérifier la syphilis paternelle du père.

Obs. 1. (Dr Gouin). De Meg... 17 mois. Père. Chancre syphilitique en 1923. Traité depuis cette époque par six séries de 914 et une de Bi. Entré à l'hôpital le 20 décembre 1929, pour syphilis du testicule droit. Séroréaction (+ + + +) index 3. Mère sans accidents syphilitiques, ni fausse couche. Vivait avec son mari depuis 1926 : C. S. R. (— — — —).

Née en juillet 1928, à terme, bien portante, sans stigmates. Non soignée.

23 décembre 1929, séroréaction (— — — —) index 1. Leucocytoréaction le même jour :

Numération de départ : 9 heures Leucocytes : 9.252

Reçoit sulfarsénol 0,03 :

Deux heures après id 11.308

Montée leucocytoréaction : 2056, positive. Mise en traitement.

Obs. 2. (Dr Gouin). — Lvi... Stanislas, 7 ans. Père : variole dans l'enfance. Chancre syphilitique en 1917. N'a reçu depuis qu'une série de 914. Marié en 1920. Pas d'accidents nouveaux. Reprend son traitement à notre consultation 13 décembre 1929 : séroréaction est (— — — —) index 1. Mère, pas d'accidents syphilitiques connus. Non traitée. Une fausse couche en 1920.

Né en 1922 à terme, bien portant, sans stigmates, non soigné.

10 janvier 1930, séroréaction (— — — —) index 3.

Leucocytoréaction : 14 janvier 1930.

Numération de départ Leucocytes : 8.224

Reçoit acétylarsan 0,03

Deux heures après id 10.280

Montée leucocytoréaction : 2.056, positive. Mise au traitement.

Voilà donc deux observations. Dans la première, le mari avoue une syphilis en 1923. Entré dans notre service en 1929 pour syphilis du testicule droit. La mère n'a pas eu de fausses couches et un enfant est né en 1928. Un an avant les accidents tardifs du père, la mère et l'enfant, amenés sur notre demande à la consultation, aucun signe clinique de syphilis. Les séroréactions sont négatives, cependant il est difficile d'admettre qu'il ne s'agit pas de syphilis conjugale et héréditaire. La leucocytoréaction avec le sulfarsénol comme réactif donne une montée de 1056. L'enfant est mis au traitement.

Dans la deuxième observation, le père, polonais, a eu un chancre et a été traité. S'est marié en 1920. Revient à notre consultation en 1929 pour suivre son traitement. Ne présente aucun accident. Sur notre demande il nous conduit sa femme. On ne note aussitôt chez elle qu'une fausse couche, une seconde grossesse est conduite à terme en 1922. A la date où nous voyons l'enfant, celui-ci a sept ans, et n'a aucun stigmate. Une leucocytoréaction à l'acétylarsan détermine une montée leucocytaire de 2.056.

Dans ces deux cas, il est impossible de ne pas penser que le produit de tels générateurs ne fut pas syphilitique, étant donné, pour l'un, l'accident qui a suivi de peu la naissance de l'enfant, et pour l'autre l'insuffisance du traitement employé. Comme dans les obser-

vations du premier groupe, aucun signe clinique ou sérologique ne permettait de faire le diagnostic.

Evidemment ce que l'on sait des enfants issus de tels parents aurait autorisé l'institution d'un traitement discret. La leucocytoréaction est venue confirmer le médecin dans l'utilité de faire, d'une façon plus certaine, un traitement antisypilitique.

Troisième groupe

Enfants issus de parents dont nous n'avons pu vérifier la syphilis :

C'est véritablement dans ce groupe que l'on rencontre les plus grandes difficultés à faire un diagnostic de syphilis héréditaire puisque les parents ne peuvent donner aucun renseignement, soit qu'ils ignorent la syphilis d'un des conjoints, soit que les conjoints eux-mêmes n'existent pas.

Dans ce groupe, plus encore que dans le second, si quelquefois la clinique peut conduire à un diagnostic de syphilis, celle-ci n'est que rarement étayée par des symptômes prédominants et encore moins par des résultats du laboratoire.

Dans ces cas, l'institution du traitement antisypilitique constitue un traitement de pierre de touche, que l'on fait beaucoup plus parce qu'il est d'usage de l'instituer.

Obs. 1. Dr Gouin). — Gra... Charles, 9 ans. Aucun renseignement sur la mère disparue. Père colonial, nie tout an-

écédent vénérien et se refuse à l'examen. Enfant envoyé dans le service du Dr Philippon pour statuer sur son envoi dans un asile. Présente une très forte diminution intellectuelle. Voûte ogivale, dystrophie dentaire (incisives médianes géantes), etc ..

3 janvier 1930 : séroréaction (— — — $\pm$) index 2. Leucocytoréaction : 9 janvier 1930.

Numération de départ : 9 heures . . . Leucocytes : 13 364

Reçoit acetyllarsan infantile.

Deux heures après id. 16.448

Montée leucocytoréaction : 3.084, positive.

15 janvier 1930 : Ponction lombaire. Liquide céphalo-rachidien très clair, éléments à la cellule de Nageotte 0,80 Albumine 0 gr. 20. Sucre normal : Weichbrot négatif. B. W. (— — — $\pm$) benjoin colloïdal négatif.

Obs. 2. (Dr Gouin). — Mal. ., [26 ans. Aucun renseignement sur les parents. Marin de commerce de l'île d'Ouessant. Entré dans le service du Dr Feillard : en observation pour fièvre. Présente une forte asymétrie de tout le corps face, thorax et membres) nie tout antécédent vénérien.

3 décembre 1929. Séroréaction (— — — —) index 2.

Leucocytoréaction le même jour :

Numération de départ : 9 heures . . . Leucocytes : 8.638

Reçoit 914 : 0,30.

Deux heures après id. 12.376

Montée leucocytoréaction : 3.698 positive.

Obs. 3 (Personnelle) — Lej. ., Marthe, 12 ans. Père, 47 ans, atteint d'aliénation mentale. Mère 46 ans, bien portante, 7 enfants vivants, bien portants, 3 fausses couches, toutes à environ 3 mois. Opérée d'un sein pour tumeur.

Née en 1918. Grossesse gémellaire. 2 enfants bien portants, pesant à leur naissance, celle-ci 8 livres, et l'autre 6 livres. Non malade jusqu'à l'âge de 9 ans. A ce moment, fait une

adénite sous axillaire droite, opérée. Se présente dans le service pour adénite sous-maxillaire droite volumineuse.

19 février 1930. W. — — — index 3. Le même jour leucocytoréaction.

Numération de départ : 9 heures . . . Leucocytes : 6.682

Reçoit sulfarsénol, 0,12.

Deux heures après id. 7.710

Montée leucocytoréaction : 1028, positive. Mise au traitement. Revue par la suite, l'adénite a notablement diminué de volume.

On le voit, dans la première observation, le père nie tout antécédent vénérien. L'enfant cependant présente des stigmates, les mœurs particulières de ce dégénéré ont motivé son entrée à l'hôpital pour statuer sur son envoi dans un asile. Les différents stigmates craniens forcent le diagnostic de syphilis héréditaire. Cependant tous les examens de laboratoire sont muets. La montée leucocytaire à la leucocytoréaction est de 3084. Depuis un an, le malade est en traitement et s'améliore lentement.

Dans le deuxième cas, il s'agit du mari pour lequel aucun renseignement n'est possible. Il présente une asymétrie de tout le corps, face, thorax et membres, et ne peut donner aucun antécédent sur ses parents. Le réactif employé a été le 914. Le malade a été mis en traitement.

Dans le troisième cas, il s'agit d'un enfant de 12 ans. Le père a 47 ans, est entré dans un asile. La mère a eu 10 grossesses, dont trois fausses couches, et le sujet de cette observation est une jumelle de 8 livres à sa nais-

sance. L'enfant est porteur d'une adénite bacillaire. Devant le passé morbide que nous donne la mère, nous soupçonnons une adénite bacillaire chez une héréd. Elle ne présente cependant aucune tare. Son Wassermann est négatif (— — —). La leucocytoréaction au sulfarsénol donne une montée leucocytaire supérieure à 1000 et le traitement institué diminue la grosse adénite cervicale droite.

Quatrième groupe

Hérédo-syphilitiques adultes

Nous avons mis dans ce groupe les hérédo-syphilitiques adultes. Le diagnostic chez ces derniers se fait, la plupart du temps, par la clinique, puisque dans de tels cas les malades qui consultent présentent des lésions que la clinique attribue à une syphilis ancienne. Cependant il est des cas où les malades présentent des symptômes qui peuvent se rencontrer dans des maladies autres que la syphilis. Notre observation V est le prototype de tels faits. Néanmoins l'hérédosyphilis chez l'adulte est souvent caractéristique parce que les lésions sont suffisamment nettes (oculaires) et les stigmates sont typiques. La clinique fait donc un diagnostic mais les séroréactions, qui dans des syphilis analogues chez l'adulte, donnent souvent des résultats positifs, sont ici presque toujours en défaut. Nous donnons cinq observations dont quatre ont eu, comme réactifs, les médicaments antisiphilitiques habituels.

Dans l'observation 4 nous avons voulu voir le pouvoir leucocytaire d'un sang d'un syphilitique injecté à lui-même.

Obs. 1 (Dr Gouin). — (Leucocytoréaction au cyanure de mercure). Div..., Louis, 30 ans, ouvrier à l'Arsenal. Les parents seraient bien portants. La mère n'aurait eu qu'une grossesse (sans fausse-couche : 2 jumeaux : une fille bien portante, et un garçon, sujet de l'observation). Sujet peu développé. Stigmates nets : microdontie et dents d'Hutchinson typiques, voûte ogivale ; kératite interstitielle ancienne. Nie tout antécédent vénérien.

29 novembre 1929 : Bordet Wasserman et Mecnicke négatifs. Leucocytoréaction le même jour :

Numération de départ : 9 heures. Leucocytes : 11.400

Reçoit cyanure de mercure, 0,01.

2 heures après id. 13.200

Montée leucocytaire : 1800, positive.

Obs. 2 (Dr Gouin). — (Leucocytoréaction au cyanure de mercure). Om., Jean, 23 ans, ouvrier à l'Arsenal. Les parents seraient bien portants. Enfant unique. Sujet peu développé. Stigmates discrets : Kératite interstitielle ancienne, microdontie et anciennement laxité du genou (Cantonnet). Nie tout antécédent vénérien.

27 décembre 1929 : Bordet Wasserman et Mecnicke négatifs. Leucocytoréaction le même jour :

Numération de départ : 9 heures Leucocytes : 4.200

Reçoit cyanure de mercure, 0,01.

2 heures après. id. 6.400

Montée leucocytoréaction 2.200, positive.

Obs. 3 (Personnelle). — Leucocytoréaction au Quinby. Aud., 47 ans : Père et mère morts de maladie inconnue. Mari colonial décédé accidentellement, un enfant, 3 fausses-

couches de 3 mois. Bien portante. Vient dans le service pour eczéma.

21 février 1931 : Wassermann — — — — (index 3).

Le même jour leucocytoréaction :

Numération de départ : 9 heures. . . . Leucocytes : 5.146

Reçoit bismuth.

Deux heures après. id. . . . 6 168

Montée leucocytoréaction : 1022, positive. Mise au traitement.

Obs. 4 (*Personnelle*). — Quef... Louis, 26 ans, manœuvre. Aucun antécédent sur les parents. Une sœur soignée pour psoriasis. Entre en 1924 dans le service du Dr Chevillard et est soigné pour kératite parenchymateuse.

Revu en 1925, il présente des opacités cornéennes. B. W. + + + +. Reçoit de 1925 à 1929 en tout 28 gr. de 914, 34 bi, 12 acetyl. Interrompt son traitement.

Leucocytoréaction : 11 décembre 1929.

Numération de départ : 9 heures. . . . Leucocytes : 5.654

Autohémothérapie.

Deux heures après. id. . . . 6.168

Montée leucocytaire : 514, positive.

Obs. 5 (*Personnelle*). — Lef... Louis 40 ans. Père mort à 54 ans de maladie inconnue. Mère atteinte d'aliénation mentale. A été soignée à Nantes pour syphilis. Agée de 70 ans, malade depuis l'âge de 40 ans- 8 enfants, 5 morts en bas âge de maladie inconnue du malade. Un frère marié, un enfant bien portant ; une sœur qui a 3 enfants bien portants. Lui aussi marié, une fille et un garçon, bien portants. A fait des crises gastriques pendant la guerre. Opéré d'ulcus à Paris en 1925 à Saint-Antoine. A eu depuis 4 ou 5 crises très fortes, notamment en septembre 1930. Crises consistant en douleurs, pas de vomissements. Amaigrissement notable.

Entré dans le service du Dr Feillard en décembre 1930 —
W — — — — — index 1/2 qui l'envoie dans notre service à
cause de son anamnèse.

12 décembre 1930 : W — — — — 1.

18 décembre 1930 : W — — — —

Menicke : négatif.

Vernes : 0.

Leucocytoréaction le même jour :

Numération de départ : 9 heures. . . . Leucocytes : 6.168

Reçoit bismuth.

Deux heures après. id. 9.766

Montée leucocytoréaction : 3.598, positive.

Mis au traitement du bismuth, on note la disparition des
douleurs et un accroissement de poids régulier.

22-12-30..... 62 kg. 500

5- 1-31..... 63 kg. 500

19-1-31..... 64 kg.

On remarquera dans ces dernières observations, que
la leucocytoréaction a été positive d'emblée au premier
médicament injecté. C'est qu'ici il s'agissait d'adultes
pour lesquels le choix des injections a d'abord été varié.
Elles ont été faites au 914, Bi. HgCy. Médicaments qu'il
est difficile, et même impossible d'injecter à l'enfant à
cause de son âge. On notera toutefois que même dans
les arsenicaux, la composition des sels (acétylarsan =
métacétyl aminophanylarsinate de diethylammonium,
sulfarsénol = arsénobenzol formaldehydebisulfite de
soude) peuvent présenter des réactifs différents pour la
leucocytoréaction, et cela n'est pas étonnant puisque
ces produits eux-mêmes présentent des actions antisy-
philitiques d'activité différentes,

CONCLUSIONS

La suite des expériences qui a conduit à la leucocyto-réaction aide à en comprendre le mécanisme. Il se dégage de l'étude des auteurs brestois :

1° Qu'une hyperleucocytose précoce produite par les Rayons X a un effet thérapeutique favorable sur les manifestations cutanées de la syphilis (occultation, c'est-à-dire disparition passagère, roséole en particulier) ;

2° Que la même hyperleucocytose est produite chez un syphilitique par des médicaments antisypilitiques lorsque ce médicament est spécifique c'est-à-dire a une action thérapeutique ;

3° Que, inversement, la leucopénie produite par les Rayons X agit dans le sens de l'exacerbation des manifestations cutanées de la syphilis (roséole augmentée) ;

4° Que la même leucopénie est produite par des médicaments antispécifiques soit chez le sujet exempt

de syphilis, soit chez un syphilitique chez qui le médicament n'a pas d'action thérapeutique (syphilis résistante).

Ces conclusions sont valables pour la syphilis héréditaire comme pour la syphilis acquise.

De ces notions il résulte que la leucocytoréaction est un phénomène biologique à double signification qui permet *un diagnostic de syphilis* acquise ou héréditaire et *l'étalonnage* du médicament.

VALEUR DIAGNOSTIQUE

En syphilis héréditaire comme en syphilis acquise une leucocytoréaction positive (hyperleucocytose à la deuxième heure) a une valeur spécifique. Au contraire une leucocytoréaction négative (leucopénie à la deuxième heure) n'exclut pas la syphilis ; elle peut être positive avec un autre médicament.

ÉTALONNAGE DU MÉDICAMENT

Une leucopénie précoce à la deuxième heure produite chez un syphilitique par un médicament antisiphilitique doit faire conclure au rejet de ce médicament qui dans le cas particulier est incapable d'avoir une action hyperleucocytosante et par conséquent une action thérapeutique favorable. Il faut rechercher un autre remède qui aura une action hyperleucocytosante et action thérapeutique,

La LEUCOCYTORÉACTION permet donc de faire le diagnostic d'une syphilis, de choisir le remède à lui appliquer et par conséquent de prévoir les résistances possibles aux différents remèdes essayés.

Les avantages de cette nouvelle réaction apparaissent surtout en syphilis héréditaire où les autres sont si souvent en défaut.

Vu le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu, le Président de la thèse,
GOUGEROT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY

BIBLIOGRAPHIE

GOUGEROT H. — Le traitement de la syphilis en clientèle (Maloine, éditeur, 1914).

GOUIN et BIENVENUE — De l'influence des radiothérapies sympathiques sur la leucocytose (*Bulletin Médical*, 14 novembre 1928, n° 49-50, 8 décembre n° 52).

GOUIN, BIENVENUE et DAOULAS. — De l'influence de la radiothérapie sur certaines manifestations cutanées de la syphilis : contribution expérimentale à l'étude de la radiothérapie sympathique (*Bulletin Médical*, 31 octobre 1929).

GOUIN et BIENVENUE. — De l'influence de la radiothérapie sympathique sur certaines manifestations cutanées de la syphilis (*Bulletin Société Dermatologie de Strasbourg*, novembre 1929, p. 1172, R. S., 374).

GOUIN, BIENVENUE, DAOULAS et PERES. — Réaction leucocytaire précoce à la suite de l'injection d'un sang quelconque ou de médicaments antisypilitiques. Leucocytoréaction de la syphilis (*Bulletin de la Société de Dermatologie*, 12 décembre 1929, p. 1231).

GOUIN, BIENVENUE, DAOULAS et PERES. — Transmission par injection de sang des caractères sanguins acquis par la radiothérapie sympathique. Identités des réactions acquises et transmises, sauf chez le sypilitique (*Bulletin Soc. Radiologie* 10 décembre 1929, p. 283).

GOUIN, BIENVENUE et DAOULAS. — De la radiothérapie sympathique à la leucocytoréaction de la syphilis (*Annales de Dermatologie et de syphiligraphie*, février 1930, t. II).

GOUIN, BIENVENUE, DAOULAS et PERES. — Leucocytoréaction de la syphilis, deuxième communication : syphilis conjugales et hérédosyphilis (*Bulletin de la Soc. de Dermatologie*, 13 février 1930).

GOUIN, BIENVENUE et DAOULAS. — Leucocytoréaction de la syphilis (Troisième communication). Les ictères (*Bulletin de la Société de Dermatologie*, 10 avril 1930, n° 4).

Marcel THOISON. — Une nouvelle réaction de la syphilis : La leucocytoréaction (*Thèse Paris*, 1930, Imp. Le François).

GOUIN, BIENVENUE et DAOULAS. — Peut-on déterminer la valeur antisypilitique d'un médicament (Bismuth) (*Bulletin Soc. Dermatol. de Strasbourg*, juin 1930).

RENATO DE BLASIO. — La réaction hémoclasique de d'Amato et la leucocytoréaction de Gouin dans le diagnostic de la syphilis (*Annales de Dermatologie et de syphiligraphie*, octobre 1930, t. I, n° 10).

EDUARDO DE CREGORIO Y JOSÉ SIERRA. — La Leucocytoréaction de Gouin, Bienvenue y Daoulas en et diagnostico de la sífelis (*Archivos de Medicina cirugía y especialidades*, Madrid, 4 octobre de 1930. Ano XI, n° 487, p. 310).

1931. St-Amand (Cher) — Imp. A. CLERC
